



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

CME. Schwere kutane Arzneimittelreaktionen

Deuel, Jeremy ; Schaer, Dominik ; Schmid-Grendelmeier, Peter ; Vallelian, Florence

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001809>

Other titles: CME. Severe cutaneous drug reaction

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-102119>

Journal Article

Originally published at:

Deuel, Jeremy; Schaer, Dominik; Schmid-Grendelmeier, Peter; Vallelian, Florence (2014). CME. Schwere kutane Arzneimittelreaktionen. *Praxis*, 103(21):1231-1243.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001809>

Vorlage für *krankheitsorientierte* CME

Schwere kutane Arzneimittelreaktionen

Definition

Die Ursache von schweren kutanen Arzneimittelreaktionen ist eine immunologische Reaktion auf das auslösende Medikament, dessen Metaboliten oder gegen ein Neoantigen welches durch Interaktionen zwischen Medikament und körpereigenen Proteinen entsteht. Das Auftreten einer solchen Reaktion ist nicht vorhersehbar und das potentielle Risiko einer Substanz wird aufgrund der tiefen Inzidenz während der Zulassungsstudien meistens nicht erkannt. Das Risiko für das Auftreten einer immunologischen Arzneimittelreaktion ist dosisunabhängig. Die Manifestationen können alle Organe betreffen, am häufigsten beeinträchtigt sind Haut, Leber und die Hämatopoese. Die Verlaufsformen sind oft schwer und weisen eine signifikante Mortalität auf, insbesondere wenn sie nicht rechtzeitig als solche erkannt und behandelt werden.

Das Auftreten von schweren kutanen Arzneimittelreaktionen ist abhängig von den chemischen Eigenschaften des entsprechenden Medikamentes, wird aber massgeblich durch Patientenfaktoren wie dem HLA-Typus bestimmt, wobei der Mechanismus der Immunostimulation in den meisten Fällen unbekannt ist. Es ist jedoch bekannt, dass virale Infekte, wahrscheinlich über eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems, das Risiko für das Auftreten einer solchen Reaktion erhöhen können.

Folgende Syndrome werden zu den schweren kutanen Arzneimittelreaktionen gezählt: Die akute generalisierte exanthematöse Pustulose AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis), die Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen DHS (drug hypersensitivity syndrome) und deren Verlaufsform mit kutanen Symptomen DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) sowie die toxische epidermale Nekrolyse TEN (toxic epidermal necrolysis) mit ihrer mildereren Form des Steven-Johnson Syndroms SJS.

Gemeinsame Symptome sind das Auftreten eines disseminierten bis generalisierten Exanthems (ausser bei DHS) zusammen mit systemischen Entzündungszeichen wie Fieber, erhöhtes CRP und Leukozytose, assoziiert mit der Einnahme eines Arzneimittels. Die Zeit nach der ersten Verabreichung eines Arzneimittels bis zum Auftreten von Symptomen ist je nach Syndrom unterschiedlich und liegt zwischen 2 und 8 Wochen, es sind aber auch wesentlich längere Zeitabstände beschrieben worden. Sofern der Patient bezüglich eines Stoffes bereits früher sensibilisiert wurde, ist durchaus mit kürzeren Abständen von wenigen Stunden bis Tagen bis zum Auftreten erster Symptome zu rechnen. Unter Kortikosteroiden ist das Auftreten von schweren kutanen Arzneimittelreaktionen nicht wesentlich vermindert, die Latenzzeit bis zum Auftreten von Symptomen kann aber bedeutend verlängert sein.

Prinzipiell kann fast jedes Medikament eine schwere kutane Arzneimittelreaktion auslösen, jedoch ist für Einzelne ein gehäuftes Auftreten beschrieben (Tabelle 1). Besonders hervorzuheben sind das Allopurinol, welches sowohl ein TEN als auch ein DHS/DRESS auslösen kann, die Klasse der aromatischen Sulfonamide (alle drei Syndrome) sowie die meisten Antiepileptika (je nach Substanz sind verschiedene Reaktionen beschrieben).

Die Inzidenz der schweren kutanen Arzneimittelreaktionen ist generell tief. Für die AGEP ist eine Inzidenz von 5 pro Million Einwohner und Jahr beschrieben. Das SJS/TEN ist noch seltener mit 1.9 pro Million und Jahr. Für das DHS/DRESS-Syndrom ist in der Literatur keine bevölkerungsbezogene Inzidenz beschrieben, man rechnet mit einem Fall pro 1'000-10'000 Medikamentenexpositionen.

((max. 3200 Zeichen inkl. Leerzeichen))

Abb 1: Disseminiertes makulöses Exanthem, wie es für das DRESS typisch ist (siehe Patientenbeispiel)



Im Artikel verwendete Abkürzungen

AGEP	Akute generalisierte exanthematöse Pustulose – acute generalized exanthemous pustulosis
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
DHS	Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom – Drug hypersensitivity syndrome
DRESS	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EBV	Eppstein-Barr-Virus
HHV	Humanes Herpes Virus
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
SJS	Steven Johnson Syndrome
SSSS	Staphylococcal scalded skin syndrome
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse – toxic epidermal necrolysis
TNF	Tumor Nekrose Faktor

Tabelle 1: Arzneimittel bei welchen schwere Arzneimittelreaktionen gehäuft beschrieben werden.

Arzneimittel	SJS/TEN	AGEP	DHS/DRESS
Abacavir			X
Allopurinol	X		X
Aminopenicilline	X	X	
Carbamazepin	X		X
Cephalosporine	X		
Chinolone	X	X	
Chlormezanon ¹	X		
Clindamycin		X	
Corticosteroide	X		
Cotrimoxazol	X	X	X
Dapson			X
Diltiazem		X	
Hydroxychloroquin		X	X
Lamotrigin	X		X
Makrolide		X	
Minocyclin			X
Nevirapin			X
Omeprazol		X	
Oxicame	X	X	
Phenobarbital	X		X
Phenytoin	X		X
Pristinamycin ¹		X	
Pseudoephedrin		X	
Sulfalazin	X		X
Terbinafin		X	
Valproinsäure	X		
Vancomycin			X

¹ in der Schweiz nicht zugelassen



((Maximal 4200 Zeichen inkl. Leerzeichen, kommen Tabellen oder Abb. hinzu entsprechend weniger.))

Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ ist ein Leitsymptom sowohl der AGEF, des SJS/TEN als auch des DHS/DRESS. Auch das Entzündungslabor (C-Reaktives-Protein, BSR) ist hierbei deutlich erhöht. Die schweren kutanen Arzneimittelreaktionen unterscheiden sich je nach Entität bezüglich der Effloreszenzen und der Organbeteiligung.

AGEF

Bei der akuten generalisierten exanthematösen Pustulose AGEF steht ein akutes ödematöses Erythem im Vordergrund, aus welchem sich im Verlauf duzende kleine, nichtfollikuläre sterile Pusteln entwickeln, welche zuweilen aber so klein bleiben, dass sie nur histologisch erkannt werden. Das Erythem kann sowohl beschränkt auf die grossen Körperfalten als auch disseminiert auftreten. Die Schleimhäute sind nur in 20% der Fälle betroffen. Histologisch ist die AGEF von einer pustulösen Psoriasis meistens nicht zu unterscheiden.

Die AGEF kann aber auch andere Effloreszenzen haben, insbesondere ein Gesichtsoedem, Purpurae, Target-Läsionen (ähnlich dem Erythema multiforme) und Bullae wurden beschrieben. Je nach Ausprägungsgrad dieser zusätzlichen Symptome wird auch von einem AGEF-TEN-Overlap-Syndrom gesprochen.

Laborchemisch zeigt sich häufig eine ausgeprägte Leukozytose mit Neutrophilie ($>7 \text{ G/l}$). Die inneren Organe wie Leber und Niere sind von dieser Erkrankung selten betroffen.

Im Verlauf desquamieren die befallene Hautabschnitte innerhalb von 2 Wochen spontan und die Erkrankung ist meist selbstlimitierend. Hauptkomplikationen sind Sekundärinfekte, welche hauptverantwortlich für die Mortalitätsrate von fast 5% sind.

SJS/TEN

Die toxische epidermale Nekrolyse TEN beginnt meist mit juckenden Augen und Schluckbeschwerden, welche den Hauptsymptomen um einige Tage vorausgehen können. Im Verlauf bildet sich ein auf Berührung schmerzhaftes Exanthem, beginnend meist prästernal und im Gesicht sowie palmoplantar, welches später Blasen wirft. Das Nikolsky-Zeichen¹ ist positiv, aber unspezifisch für die Erkrankung. Die Schleimhäute sind praktisch immer betroffen. Die Augen können in unterschiedlichem Ausmass betroffen sein, von einer akuten Konjunktivitis bis zur Zerstörung der Cornea. Auch der Respirations- und Gastrointestinaltrakt kann betroffen sein.

Die Unterscheidung zwischen dem Steven-Johnson Syndrom SJS und der TEN ergibt sich einzig aus der Fläche der betroffenen Hautoberfläche. Bis 10% spricht man vom SJS, zwischen 10% und 30% vom SJS/TEN-Overlap-Syndrom und über 30% von der TEN.

Wie bei der AGEF sind auch bei SJS/TEN die Leber und die Niere in der Regel nicht von der Erkrankung betroffen. Die Mortalität ist primär abhängig vom Ausmass der bullösen Hautveränderungen und sekundären Infektkomplikationen beim SJS beträgt sie 1-5% und kann beim TEN bis zu 30% erreichen.

DHS/DRESS

Im Gegensatz zu AGEF und SJS/TEN sind bei den Arzneimittel-Hypersensitivitäts-Syndromen DHS und DRESS fast immer auch innere Organe betroffen. Beim DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) findet sich ein allfälliges Exanthem ohne charakteristisches Muster und Verteilung, dieses kann sehr variabel sein. Als typisch kann ein disseminierte makulopapulöses Erythem bezeichnet werden (Abb 1). In einem Drittel der Fälle tritt ein ausgeprägtes Gesichtsoedem auf, die namensgebende und meist deutliche Eosinophilie ($> 1.5 \text{ G/l}$) findet sich in ca. 70% der Fälle. Sofern die Hautbeteiligung fehlt spricht man von einem DHS (drug hypersensitivity syndrome). Fast immer bestehen eine Lymphadenopathie und eine Hepatitis (erhöhte Transaminasen, Hepatomegalie). Auch andere Organe sind häufig befallen, typisch sind Nephritis, Pneumonitis, Carditis oder Thyreoiditis.

Die Mortalität dieser Erkrankung wird häufig determiniert durch ein Leberversagen im Rahmen der Hepatitis und beträgt fast 10%. Es sind auch Todesfälle infolge Herzversagen bedingt durch die kardiotoxische Wirkung einer ausgeprägte Eosinophilie beschrieben. Es ist zu beachten, dass die Symptome eines DHS/DRESS mehrere Wochen nach der Elimination des auslösenden Agens persistieren können.

¹ Nikolsky-Zeichen: Positiv, wenn sich die Bildung von Blasen durch Scherung der Haut z.B. mit einem Holzspatel provozieren lässt (Nikolsky I Phänomen)



Abklärungsstrategie

((Maximal 4200 Zeichen inkl. Leerzeichen, kommen Tabellen oder Abb. hinzu entsprechend weniger.))

Beim Auftreten von Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ zusammen mit einem Exanthem sollte immer auch an eine schwere immunologische Arzneimittelreaktion gedacht werden. Diese Symptome sind aber sehr unspezifisch und die Differentialdiagnose breit.

Zum ersten Abklärungsschritt gehört sicher eine ausführliche Medikamentenanamnese sowie die Frage, ob beim Patienten bereits früher Arzneimittelreaktionen beobachtet wurden. Anhand der Latenzzeit kann bereits eine erste Differenzierung zwischen den drei Entitäten der schweren kutanen Arzneimittelreaktionen gemacht werden. Bei kurzer Expositionszeit (Tage) liegt am ehesten eine AGEP vor, differentialdiagnostisch muss an eine Reexposition gedacht werden, welche die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen bei allen drei Entitäten stark verkürzt. Bei einer Expositionszeit zwischen 2-6 Wochen liegt am ehesten ein DHS/DRESS vor oder bei 4-8 Wochen ein SJS/TEN. Allerdings ist keine dieser Angaben exakt und häufig kann das auslösende Agens nicht sicher identifiziert werden.

Laborchemisch sollten initial die Entzündungswerte (CRP, BSR) bestimmt sowie ein Differentialblutbild gemacht werden. Auch ein internistisches Routinelabor mit Leber- (Transaminasen, Bilirubin, Quick) und Nierenfunktionsparametern (Kreatinin, Harnstoff mit fraktionierter Exkretion, Elektrolyte) ist Bestandteil der Basisdiagnostik.

Eine infektiologische Ursache muss breit ausgeschlossen werden. Wiederholte Blutkulturen sind ebenso mandatorisch wie der Ausschluss einer virologischen Erkrankung. Serologisch sollten ein HIV-Primoinfekt, eine Lues, eine Mononukleose sowie eine virale Hepatitis ausgeschlossen werden.

HHV6/7 sowie andere Herpesviren können im Rahmen eines DRESS reaktiviert werden. Eine positive PCR bzw. Serologie für HHV6/7 erhöht daher die Probabilität der Diagnose (siehe Abbildung 3). Im Falle einer bereits erfolgten HIV-Exposition ist das Risiko für eine TEN gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 1000 gesteigert. Gerade bei Kindern ist auch das Staphylococcal Scaled Skin Syndrome (SSSS) eine wichtige Differentialdiagnose.

Zum Ausschluss einer autoimmunen Genese im Sinne einer Vaskulitis oder einer Lues gehört auch die Bestimmung von ANA, ANCA sowie Rheumafaktor.

Schlussendlich gehört auch eine rasche Biopsie der Effloreszenzen zur Diagnostik, nicht zuletzt um die autoimmunen und infektiösen dermatologischen Differentialdiagnosen auszuschließen.

Gelegentlich gelingt die Unterscheidung zwischen AGEP und SJS/TEN nur über die Biopsie. Bei generalisiert verlaufenden kutanen Reaktion insbesondere mit Blasenbildung und/oder Schleimhautbeteiligung ist daher der Einbezug eines Dermatologen oder gar eines hierfür entsprechend eingerichteten Dermatologischen Klinik unbedingt zu empfehlen, da gerade an entsprechenden Zentren die Möglichkeit zur Beurteilung mittels Schnellschnitt besteht. Diese erlaubt oft innert weniger Stunden die Abgrenzung etwa eines medikamentös bedingtem TEN von einem infektiös bedingtem SSSS – was gerade wegen den komplett verschiedenen Behandlungsstrategie ja enorm wichtig ist.

Abb 2: Empfohlene Abklärungsschritte

- Exakte Arzneimittelanamnese, inkl. frühere Arzneimittelreaktionen und Exposition
- internistischer Status (Hinweise auf Endokarditis? Hepatomegalie?)
- Differentialblutbild (Eosinophilie? Leukozytose?)
- internistisches Routinelabor (Leberfunktion? Nierenfunktion? CRP? BSR?)
- Hautstatus inkl. angrenzende Schleimhäuten (Mund, Konjunktiven, Anogenitalregion) und Prüfen des Nikolsky-Zeichens.
- Haut-Biopsie der Effloreszenzen (DD bullöse / pustulöse Dermatosen), allenfalls mit Schnellschnitt
- Wiederholte Blutkulturen
- Erregernachweis und/oder Serologie (je nach Präsentation)
 - HIV, EBV, Masern, Parvovirus B19
 - HHV6/7 (ev. bei Verdacht auf DRESS)
 - Treponema pallidum, Chlamydien, Mykoplasmen
 - Hepatitis A, B und C
- Autoimmunserologie: ANA, ANCA, Rheumafaktor



Diagnosekriterien / Ursachen / Differentialdiagnose

((Maximal 4200 Zeichen inkl. Leerzeichen, kommen Tabellen oder Abb. hinzu entsprechend weniger.))

Diagnosekriterien

Die Diagnose eines AGEP oder eines TEN muss letztlich histologisch gesichert werden, so dass für diese Erkrankungen keine auf klinischen und laborchemischen Verlaufsparemtern beruhenden Diagnosekriterien existieren.

Für das DRESS-Syndrom wurden unterschiedliche diagnostische Kriterien definiert, exemplarisch sind die Kriterien von Shiohara und Bocquet in Abbildung 3 wiedergegeben.

Ursachen

Die genaue Ätiologie der schweren immunologischen Arzneimittelreaktionen ist nicht bekannt. Da sie idiosynkratisch auftreten (das Auftreten kann nicht vorhergesagt werden und trifft nur einzelne Personen), muss es neben der chemischen Struktur des auslösenden Agens auch patientendeterminierte Faktoren geben. Alle drei Typen der schweren kutanen Arzneimittelreaktionen werden nach Coombs und Gell in die Klasse IV der allergischen Reaktionen eingeordnet, das heisst sie sind T-Lymphozyten vermittelt. Damit ein Arzneimittel von diesen Zellen als Antigen erkannt werden kann, muss es an einen HLA-Rezeptor binden (= Major Histocompatibility Complex MHC). Als Beispiel können hier das Abacavir-induzierte Hypersensitivitätssyndrom aufgeführt werden, welches nur bei HLA-B*5701 positiven Patienten auftritt, sowie das erhöhte Risiko für ein DRESS nach Einnahme von Carbamazepin bei HLA-B*1502 positiven Chinesen. Solche pharmakogenetischen Zusammenhänge werden heute zunehmend untersucht und in Zukunft wohl noch für eine wesentlich grössere Zahl von Medikamenten bekannt werden.

Wahrscheinlich spielt die Kombination eines bestimmten Rezeptorphänotyps zusammen mit Kofaktoren, welche mit dem Medikament im HLA-Rezeptor einen für die Effektorzellen erkennbaren Komplex bilden eine Rolle. Solche Kofaktoren könnten Virusproteine, Stoffwechselprodukte oder auch andere Medikamente sein.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch müssen bei Fieber und generalisiertem Exanthem primär infektiologische Ursachen ausgeschlossen werden. Im Vordergrund stehen die infektiöse Mononukleose, ein HIV-Primoinfekt, eine Lues, Chlamydien und Mykoplasmen, aber auch andere bakterielle oder virale Infekte. Auch der Ausschluss von Hepatitis A, B und C ist ein wichtiger diagnostischer Schritt. Andere autoimmune Erkrankungen wie eine Vaskulitis, oder ein (auch arzneimittelinduzierter) Lupus erythematodes müssen ausgeschlossen werden.

Bei bullösen Hautveränderungen, welche für SJS/TEN typisch sind, können mittels Biopsie die bullösen Dermatosen wie Pemphigus vulgaris, das bullöse Pemphigoid, die lineare IgA-Dermatose oder SSSS von den schweren kutanen Arzneimittelreaktionen unterschieden werden.

Im Falle des DRESS-Syndroms muss differentialdiagnostisch an eine virale Hepatitis, ein idiopathisches hypereosinophiles Syndrom (HES) oder auch an eine Vaskulitis gedacht werden (z.B. Eosinophile Granulomatose mit Polyangitis, früher Churg-Strauss Syndrom).

Die Hautbiopsie erlaubt zusätzlich zur unterschiedlichen Klinik eine weitere Differenzierung der drei Syndrome AGEP, SJS/TEN und DRESS.

Abb. 3 Diagnostische Kriterien für DRESS

Kriterien nach Bocquet et al.	Kriterien n. Shiohara et al.
Alle Bedingungen müssen erfüllt sein: 1. Exanthem 2. Hämatologische Auffälligkeiten wie ein Eosinophile > 1.5 G/l oder die Anwesenheit atypischer Lymphozyten 3. Systemerkrankung mit Lymphadenopathie (>2cm Durchmesser), Hepatitis (Transaminasen >2x über der Norm), interstitieller Nephritis, interstitieller Pneumonie oder Kardiitis.	Diagnose wahrscheinlich wenn 5 und mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind 1. Makulopapulöses Exanthem, welches sich mehr als 3 Wochen nach Therapiebeginn entwickelt 2. Andauernde klinische Symptome 2 Wochen nach Absetzen des Medikamentes 3. Fieber > 38°C 4. ALAT > 100 U/l 5. Leukozytose (>11 G/l), atypische

	Lymphozytose und/oder Eosinophilie (>1.5 G/l) 6. Lymphadenopathie 7. HHV6-Reaktivierung
--	---



Therapie / Prognose / Prävention

((Maximal 4200 Zeichen inkl. Leerzeichen, kommen Tabellen oder Abb. hinzu entsprechend weniger.))

Aufgrund der Seltenheit der schweren kutanen Arzneimittelreaktionen gibt es kaum evidenzbasierte Therapieprotokolle. Steroide kommen insbesondere beim DRESS meist zum Einsatz, obwohl für alle drei Entitäten AGEP, TEN und DRESS hierfür bislang formal kein eindeutiger Benefit nachgewiesen werden konnte.

AGEP

Das AGEP ist meistens innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen des auslösenden Medikamentes selbstlimitierend. Die Rolle der Steroide bei dieser Erkrankung ist unklar, ein klarer Effekt bezüglich Mortalität oder Morbidität konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Entscheidend ist eine supportive Therapie um Sekundärinfekte zu verhindern. Insgesamt ist die Mortalität verglichen zu den anderen beiden Entitäten mit 5% eher gering.

Therapeutisch sind bei schweren Verläufen neben Glucocorticoiden allenfalls TNF α -Antagonisten eine Option, obwohl auch deren Wirkung noch nicht in Studien untersucht wurde.

SJS/TEN

Therapie der Wahl bei SJS/TEN sind intravenöse Immunglobuline in hoher Dosierung (total 3g/kg über 3-4 Tage). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass hohe Dosen besser wirksam sind als tiefe und so die Mortalität signifikant senken. Der Einsatz von Steroiden erfolgt derzeit noch ohne klare Evidenz und kann das Risiko für Superinfektionen erhöhen. Ein kurzer Hochdosispuls scheint generell besser wirksam und verträglich zu sein als eine längerdauernde Therapie. Cyclosporin verkürzt möglicherweise sowohl die Krankheitsdauer als auch die Zeit bis zur Reepithelialisation der Läsionen. Die Rolle der TNF α -Antagonisten ist unklar, möglicherweise verkürzen auch sie die Dauer der Symptome. Thalidomid erhöhte in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie die Mortalität gar, es wird entsprechend in der Therapie nicht empfohlen. Zusätzlich ist eine intensive Überwachung zur Erfassung und Behandlung von Störungen der Flüssigkeitsbilanz und Infekten wesentlich. Auch entsprechende pflegerische Massnahmen mit entsprechend angepassten Hautverbänden der erosiven Hautarealen unter Vermeidung von Silbersulfadiazin-haltigen Produkten sind elementar. Die tägliche lokale Pflege beschränkt sich auf besonders heikle Regionen wie Gesicht (Augen, Nase, Mund, Ohren), Anogenitalregion, Axillarfalte und Interdigitalräume. Sie erfolgt unter möglichst geringer Manipulation des Patienten, um weitere Schädigungen zu vermeiden. An entsprechenden Zentren zur Behandlung von SJS/TEN existieren hierfür ausführliche Empfehlungspfade.

Prognostisch empfiehlt es sich bereits in der Initialphase den SCORTEN-Score anzuwenden (siehe Abb 4), um die Mortalität bereits dann abzuschätzen und entsprechend die Therapie zu planen.

DHS/DRESS

Therapie der Wahl beim DHS/DRESS-Syndrom sind nach wie vor Steroide, obwohl auch hier noch ohne formale Evidenz. Obwohl Steroide die Krankheitsdauer insbesondere bei schweren Fällen verkürzen, scheinen sie die fatalen Fälle nicht zu verhindern. Bei schweren Fällen sind für eine effektive Therapie sehr hohe Glucocorticoiddosierungen nötig, z.B. in der Form von i.v. Methylprednisolon-Stößen über mehrere Tage. Patienten müssen zudem wegen der langen Symptompersistenz oft über Wochen behandelt werden. Patienten mit DHS/DRESS weisen eine starke T-Zell Stimulation auf und können zusätzliche Immunreaktionen gegen andere Medikamente entwickeln. Der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen oder anderen Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin oder Cyclosporin) kann bei schwerem Verlauf diskutiert werden. Die Evidenz der Wirksamkeit der einzelnen Immunsuppressiva beruht allerdings auf einzelnen Fallberichten und die Indikation muss individuell durch ein erfahrenes Team gestellt werden. Eine mögliche zukünftige Option ist Mepolizumab, ein Anti-Interleukin 5-Antikörper, der sich derzeit in Phase III Studien für eosinophiles Asthma sowie das hypereosinophile Syndrom befindet. Ob dieser Antikörper beim DHS/DRESS-Syndrom wirksam ist wird sich erst noch zeigen müssen.

Prävention

Primärprophylaktische Massnahmen zur Verhinderung des Erstauftretens von schweren kutanen Arzneimittelreaktionen existieren meistens nicht. Eine Ausnahme ist die Risikostratifizierung mittels

HLA-Genotypisierung vor Einnahme von Abacavir, welche die Inzidenz schwerer Arzneimittelreaktionen auf diesem Medikament drastisch reduzieren kann^{1,2}.

Hingegen gibt es eine klare sekundärprophylaktische Massnahme: Die Reexposition gegenüber dem auslösenden Agens muss um jeden Preis verhindert werden, da die schweren kutanen Arzneimittelreaktionen bei sensibilisierten Patienten schneller auftreten und einen fulminanten Verlauf zeigen können. Meist ist die Identifikation des auslösenden Agens nicht einfach und daher eine spezifisch allergologische Abklärung durch ein entsprechendes Zentrum notwendig. Da bereits Hauttestungen das Wiederauftreten einer schweren kutanen Arzneimittelreaktion triggern können, dürfen diagnostischen Tests, welche den Patienten gegenüber dem fraglichen Arzneimittel erneut exponieren, wie etwa Hauttests nur unter speziellen Voraussetzungen und nach entsprechenden Protokollen durchgeführt werden. Somit bleiben lediglich in-vitro Tests, wie der Lymphozytentransformations-Test (LTT), welcher die Medikament-spezifische Proliferation und/oder Aktivierung der Lymphozyten des Patienten misst. Die Sensitivität und Spezifität dieses Tests ist unterschiedlich. Bei Antiepileptika hat der Test eine Spezifität und Sensitivität von >90%, bei anderen Medikamenten ist der Test experimentell und die Interpretation oft schwierig^{3,4}.

Der Patient muss nach einer überlebten schweren kutanen Arzneimittelreaktion einen Allergiepass erhalten, welcher alle fraglichen Auslöser, inkl. der jeweiligen Substanzklassen bei möglichen Kreuzreaktionen, aufführt. Je strukturell ähnlicher die Medikamente sind, desto eher sind sie kreuzreaktiv. Neben dem auslösenden Agens müssen daher auch potentiell kreuzreagierende Substanzen gesperrt bleiben. In den meisten Fällen ist es wichtig, dass bereits bei der Initialen allergologischen Abklärung alternative, ungefährliche Substanzen mit ähnlicher Wirkung identifiziert und festgehalten werden, auf welche bei Bedarf zurückgegriffen werden kann. Die fachkundige Abklärung von schweren Medikamentenallergien bedarf daher breite Expertise und bleibt in der Regel einem spezialisierten Team vorbehalten.

¹ Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568-79.

² Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004 Apr 1;428(6982):486.

³ Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE, Gibney CA, Chadwick DW, Pichler WJ, Pirmohamed M, Park BK. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(6):1393-403.

⁴ Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, Pichler WJ, Pirmohamed M, Park BK. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile *Mol Pharmacol*. 2003; 63(3):732-41.

Abb 4: SCORTEN severity-of-illness-score für SJS/TEN

Je ein Punkt für die folgenden Kriterien

- Alter > 40 Jahre
- Maligne Erkrankung
- Tachykardie > 120/
- Initiale Ausdehnung der epidermalen Ablösung > 10%
- Serum-Harnstoff > 10mM
- Blutzucker > 14mM
- Bikarbonat > 20mM

Punkte	Erwartete Mortalität
0-1	3.2%
2	12.1%
3	35.8%
4	58.3%
5-7	90%

Fallbericht DRESS-Syndrom**Anamnese des/der Patienten/in**

Der 65-jährige Patient präsentierte sich im Rahmen einer ambulanten Nachkontrolle nach einer orthopädischen Operation mit Fieber und disseminiertem fleckigem Exanthem sowie laborchemischem Verdacht auf akute Nieren- und Leberinsuffizienz.

Das progrediente Exanthem und das Fieber entwickelten sich innerhalb der letzten fünf Tage.

Der Patient wurde in den letzten Wochen mit diversen Antibiotika behandelt: Ceftriaxon, Cefazolin, Clindamycin sowie Vancomycin.

In der persönlichen Anamnese St. n. Coecum-Adenom vor zwei Jahren. In der Systemanamnese bekannte Allergie auf Augmentin mit Arzneimittellexanthem. Keine relevante pulmonale, kardiale, gastrointestinale, urogenitale oder neurologischen Symptome.

In der Familienanamnese sind keine immunologischen oder malignen Krankheiten bekannt.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Fieber, Exanthem, Leber- und Niereninsuffizienz nach Exposition gegenüber diversen Antibiotika lassen an DRESS denken.

Differentialdiagnostisch muss an eine Sepsis, eine virale Hepatitis, eine Vaskulitis oder einen Medikamenteninduzierten Lupus erythematodes gedacht werden.

Die persönliche Anamnese ist bezüglich DRESS unauffällig. Die Co-Amoxicillin-Unverträglichkeit ist nicht genauer beschrieben.

**Befunde des/der Patienten/in****Status**

Am gesamten Integument dunkelrotes makulöses Exanthem mit diskreter Schuppung ohne palpable Purpura, keine Blasen. Palmoplantar blande, Gesicht wenig betroffen. Enoral keine Erosionen. LK inguinal und cervical vergrößert palpabel. Eupnoe. Temperatur tympanisch 38.9°C. Neurologisch unauffällig, kein Meningismus. Blutdruck 122/58 mmHg, HF 83/'. Reine, Herztöne, keine Geräusche. Vesikuläres Atemgeräusch. Abdomen: Darmgeräusche über allen Quadranten, Leber 4cm unter Rippenbogen vergrößert palpabel, Splenomegalie.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Die Befunde bestätigen die Verdachtsdiagnose eines DRESS. Der Patient ist nicht septisch, ein viraler oder bakterieller Infekt müssen noch ausgeschlossen werden.

Die Hepatosplenomegalie passt zur Verdachtsdiagnose, bei fehlender Blasenbildung ist ein SJS/TEN unwahrscheinlich. Eine Pustulosis liegt ebenfalls nicht vor.

Aktuelle Therapie

Die aktuelle Therapie enthält Cotrimoxazol, ein

Metamizol 500mg 1-1-1-1
 Pantoprazol 40mg 1-0-0-0
 Rifampicin 450mg 1-0-1-0
 Cotrimoxazol 800/160mg 1-1-1-0

Routinelabor

Natrium	124	mM	↓↓↓	(136-145)
Kalium	4.1	mM		(3.3-4.5)
Kreatinin	480	μM	↑↑↑	(62-106)
eGFR	10	ml/min	↓↓↓	(>60)
Harnstoff	16.2	mM	↑↑↑	(2.86-8.21)
Bilirubin total	92	μM	↑↑	(<21)
LDH	1115	U/l	↑↑	(240-480)
AST (GOT)	248	U/l	↑↑	(<50)
ALT (GPT)	391	U/l	↑↑	(10-50)
CRP	136	mg/l	↑↑↑	(<5)
INR	2.6		↑↑↑	(<1.2)
Hb	108	g/l	↓	(134-170)
Leukozyten	14.41	G/l	↑↑	(3.0-9.6)
Eosinophile	1.30	G/l	↑↑	(0.00-0.70)

Weitere Befunde

Abdomensonographie: Splenomegalie mit 14.7cm Interpoldistanz. Regelrechtes Leberparenchym ohne Hinweise auf Stauung oder fokale Läsionen. Nieren morphologisch normal.

Biopsie der Haut: Akute zytotoxische Dermatitis. Parakeratotisch verhornende Epidermis mit ausgeprägter Interface-Dermatitis und apoptotischen Keratinozyten in allen Epidermisschichten. Oberflächlich bandförmig lichenoides Entzündungsinfiltrat mit eosinophilen Granulozyten. Vereinbar mit einer Arzneimittelreaktion bzw. mit einem DRESS-Syndrom.

Erweitertes Labor

HBs-Antigen	negativ	
Anti-HBc-IgG/M	0.03	<1.00
anti-HCV-IgG	0.02	<1.00
HIV-Screening	negativ	
Blutkulturen 4x2	negativ	

bekannter Auslöser für das DRESS. Aber auch die anderen Medikamente, inkl. der bereits abgesetzten Antibiotika könnten der Auslöser für die aktuelle Symptomatik sein.

Die Leber- und Nierenfunktion sind massiv gestört. Es liegt eine ausgeprägte Eosinophilie vor, welche ebenfalls typisch für das DRESS ist.

Mittels Erregernachweise und Serologien konnte keine virale oder bakterielle Ätiologie der Symptomatik gefunden werden. Ebenso erscheint eine autoimmune Genese unwahrscheinlich.

Aufgrund des fortgeschrittenen Multiorganbefalles ist eine rasche Kontrolle der systemischen Immunstimulation mit Steroiden notwendig.



Therapie des/der Patienten/in

Der Patient wurde stationär auf die Klinik für Innere Medizin aufgenommen. Sämtliche Eintrittsmedikamente wurden sofort abgesetzt. Unter hochdosierter Steroidgabe mit Methylprednisolon iv. besserten sich die Leber- und Nierenfunktion, die Eosinophilie konnte jedoch nicht vollständig supprimiert werden. Die Steroide konnten im Verlauf stufenweise reduziert werden. Der Verlauf der Eosinophilie sowie die Steroiddosis sind in Abbildung 5 wiedergegeben.

Aufgrund der hochdosierten und langdauernden Steroidtherapie wurde zur Prophylaxe einer steroidinduzierten Osteoporose Calcium und Vitamin D substituiert, sowie Pentamidin-Inhalationen (als Alternative zur Bactrim-Prophylaxe) zur PCP-Prophylaxe begonnen.

Am dritten Hospitalisationstag kam es zu einmaliger Meläna. In der durchgeführten Gastroskopie konnte ein Ulkus ausgeschlossen werden, es wurde jedoch eine hochgradige Refluxösophagitis mit Soor diagnostiziert. Nach sorgfältiger Kosten-Nutzen-Abwägung wurde eine hochdosierte Therapie mit Rabeprazol initiiert (da dieser Protonenpumpenblocker dem vom Patienten vorgängig eingenommenen und damit potentiellen Auslöser Pantoprazol strukturell am wenigsten ähnlich ist) und die Candidiasis mit Fluconazol behandelt.

Nach 19 Tagen stationärem Aufenthalt konnte der Patient in die Rehabilitation entlassen werden.

Wahrscheinlichster Auslöser des DRESS war Cotrimoxazol, jedoch kommen auch Vancomycin,

Rifampicin, Metamizol, sowie Pantoprazol in Frage. Da der Auslöser nicht gefunden werden kann, wurde dem Patienten ein Allergiepass ausgestellt, welcher alle aromatische Sulfonamide (Cotrimoxazol, Sulfazalazin, Dapson), alle Glykopeptide, Rifampicin, Metamizol, sowie alle Protonenpumpenblocker (mit Ausnahme von Rabeprazol) aufführt und entsprechend kontraindiziert.

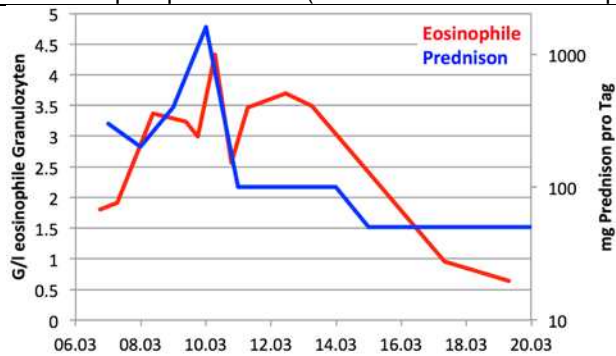


Abb 5: Verlauf der Eosinophilen Granulozyten (rot) und der täglichen Corticosteroid-Dosis in Prednison-Äquivalenten (blau).



Fragen zu den schweren kutanen Arzneimittelreaktionen

Hinweise zum Verfassen der MC-Fragen

1. **Fragearten:** Verwenden Sie nur
Typ-A-Fragen (Einfachauswahl: 5 Antwortmöglichkeiten, nur eine ist richtig.)
und
Zuordnungsfragen mit Einfachzuordnung
2. Achten Sie darauf, dass die Fragen klar und eindeutig sind.
3. Keine Fangfragen!
4. Es soll nur das im Artikel vermittelte Wissen abgefragt werden.

Frage 1

Ein 46-jähriger Gicht-Patient stellt sich mit seit 8 Stunden bestehendem Fieber von 38.8°C und einem disseminierten makulösem Erythem auf der Notfallstation vor. Seit zwei Tagen nimmt er wegen einer Gicht-Arthritis Allopurinol 100mg täglich ein. Bereits vor fünf Jahren hatte er Allopurinol 300mg pro Tag erhalten, unter dieser hohen Dosis aber ein Arzneimittelexanthem entwickelt und das Medikament daraufhin abgesetzt. In der klinischen Untersuchung fallen Ihnen ausserdem gelbe Skleren auf, das Nikolski-Zeichen ist negativ.

Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a) Aufgrund der kurzen Expositionszeit von nur zwei Tagen ist die primäre Verdachtsdiagnose ein AGEF.
- b) Eine schwere kutane Arzneimittelreaktion ist unwahrscheinlich, da der Patient nur eine minimale Allopurinol-Dosis eingenommen hat.
- c) Da dies Anamnese und Klinik dieses Patienten an ein DRESS denken lassen erwarten wir eine ausgeprägte Eosinophilie $> 1.5 \text{ G/l}$
- d) Dringlichste Massnahme bei diesem Patienten ist eine Biopsie der Effloreszenzen mit direkter Immunfluoreszenz zum Ausschluss einer Erkrankung der Pemphigus-Gruppe.
- e) Da die Symptome des Patienten zu einem akuten Gicht-Schub passen, sollte die Allopurinol-Dosis erhöht werden.

Frage 2

Eine 57-jährige Frau präsentiert sich mit schmerzhaften blasigen Hautveränderungen, Schluck- und Sehstörungen sowie Fieber bis 39.2°C seit 3 Tagen bei der Hausärztin. Die Patientin nimmt aufgrund einer bipolaren Störung seit vier Wochen Lamotrigin 50mg 1-0-0 ein. Die Hausärztin überweist die Patientin mit Verdacht auf SJS/TEN ans Kantonsspital. In der Hautbiopsie, welche dort durchgeführt wurde, fällt eine Apoptose der Epidermis mit flauem lymphozytärem Infiltrat auf, Antikörper-Banden konnten nicht nachgewiesen werden. Blasig verändert sind 20% der Hautoberfläche, gerötet total 50% der Hautoberfläche.

Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a) Die Diagnose SJS/TEN ist unwahrscheinlich, da keine Antikörper-Banden nachgewiesen werden konnten.
- b) Da 20% der Hautoberfläche betroffen sind ist die Diagnose ein SJS-TEN-Overlap-Syndrom
- c) Immunglobuline sind bei dieser Patientin kontraindiziert, da als Reaktion auf die Gabe eine Serum-Krankheit zu erwarten ist.
- d) Aufgrund der Expositionszeit von vier Wochen ist ein SJS/TEN ausgeschlossen.
- e) Thalidomid ist das Immunosuppressivum der Wahl bei SJS/TEN, da es als einzige nachweislich die Mortalität senkt.

Frage 3

Eine 19-jährige ansonsten gesunde Patientin wird wegen eines unkomplizierten Harnwegsinfektes für 5 Tage mit Cotrimoxazol behandelt. Dieses Medikament hat die Patientin angeblich noch nie vorher eingenommen. Allergien gegen Medikamente sind nicht bekannt.

Welche der folgenden Aussagen trifft **nicht** zu?

- a) Cotrimoxazol kann ein AGEP auslösen
- b) Cotrimoxazol kann ein SJS/TEN auslösen
- c) Cotrimoxazol kann ein DHS/DRESS auslösen
- d) Die Wahrscheinlichkeit für eine schwere kutane Arzneimittelreaktion korreliert nicht mit der Dosis.
- e) Da keine vorhergehende Sensibilisierung der Patientin erfolgt ist, ist ein DHS/DRESS bei einer Therapiedauer von weniger als einer Woche nicht zu erwarten.

Frage 4

Ein 63-jähriger Patient mit St. n. Endokarditis wird wegen einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) stationär behandelt. Es kommen fünf Medikamente als mögliche Auslöser in Frage (Pantoprazol, Losartan, Piperacillin, Gentamicin, Cotrimoxazol). 6 Wochen nach Eintritt wird der Patient in die Rehabilitation entlassen.

Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a) Um das auslösende Medikament zu identifizieren genügt ein einfacher Hauttest.
- b) Eine schwere kutane Arzneimittelreaktion ist im Alter von 63 Jahre unwahrscheinlich, es liegt eher eine paraneoplastische Hauterkrankung vor.
- c) Das auslösende Medikament kann nur Cotrimoxazol sein, da die anderen vier Medikamente kein TEN auslösen können.
- d) Vor der Entlassung muss dem Patienten ein Allergiepass ausgestellt werden, aus welchem ersichtlich wird, dass alle Protonenpumpenblocker, alle Sartane, alle Penicilline, Gentamicin und alle aromatische Sulfonamide aufgrund der TEN lebenslang kontraindiziert sind.
- e) Bei diesem Patienten ist es wahrscheinlich zu einer Reaktivierung des humanen Herpesvirus 6 (HHV6) gekommen.

Frage 5

Eine 38-jährige Patientin meldet sich auf der Notfallstation aufgrund von Unwohlsein sowie einem Exanthem in der Leiste, der Axilla sowie den Beugeseiten der grossen Gelenke, welches sich in den letzten 7 Tagen langsam entwickelt hatte. Sie ist febril mit 39.3°C, in der Leistengegend können einzelne erhabene weisse Punkte auf dem ödematösen Erythem beobachtet werden. Das Nikolsky-Zeichen ist negativ. Aufgrund einer rheumatoiden Arthritis wird sie mit Prednison 7.5mg täglich behandelt. Vor 3 Monaten war sie im Ausland aufgrund einer Reisediarrhoe für 5 Tage mit dem Makrolid-Antibiotikum Pristinamycin behandelt worden.

Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a) Die Symptomatik dieser Patientin ist verdächtig auf eine AGEP. Zur Sicherung der Diagnose sollte eine Biopsie der Läsionen erfolgen.
- b) Aufgrund der vorbestehenden Immunsuppression ist die Wahrscheinlichkeit für eine schwere kutane Arzneimittelreaktion vermindert.
- c) Die lange Latenzzeit von 3 Monaten schliesst bei dieser Patientin ein AGEP aus.
- d) Aufgrund des Fiebers ist ein AGEP unwahrscheinlich, daher muss eher an eine pustulöse Psoriasis gedacht werden.
- e) Zur Objektivierung des auslösenden Agens sollte bei dieser Patientin umgehend ein Hauttest mit Pristinamycin durchgeführt werden.

Autoren

Dr. med. Jeremy Deuel, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Prof. Dr. med. Dominik Schaer, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, Klinik für Dermatologie, Allergiestation, UniversitätsSpital Zürich

Dr. med. Florence Vallelian, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenzadresse

Dr. med. Florence Vallelian

Sprechstunde für systemische Entzündungskrankheiten

UniversitätsSpital Zürich

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

Rämistrasse 100

8091 Zürich

florence.vallelian@usz.ch

Bibliographie

- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L and Roujeau JC: The DRESS Syndrome: A Literature Review. Am J Med 2011; 588-597
- Harr T, French LE: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39
- Halvey S. Acute generalized exanthematous pustulosis. Curr Opin Allerg Clin Immunol 2009, 9:322-328.
- Pichler WJ, Wendland T, Hausmann O, Schnyder B, Fricker M, Pichler C and Helbling A. DRESS. Schweiz Med Forum 2011; 11(48):879-884.
- Uetrecht J and Naisbit DJ: Idiosyncratic Adverse Drug Reactions: Current Concepts. Pharmacol Rev 2013. 65:779-808
- Textbuch: Lars E. French. Adverse cutaneous drug eruptions. Editor. Lars E French. Englisch, 240 Seiten. Karger Verlag, Basel, Schweiz 2012. ISBN 3805599714

Antworten zu den Fragen zu den schweren kutanen Arzneimittelreaktionen aus PRAXIS Nr.

Frage 1

Richtig ist Antwort C

- a) Da es sich hier um eine Reexposition handelt, ist die kurze Dauer der Einnahme nicht verwertbar. Die gelben Skleren passen aber nicht zum AGEF, da dieses in der Regel nicht mit einer Leberbeteiligung einhergeht. Ausserdem ist Allopurinol kein Medikament, welches typischerweise ein AGEF auslöst.
- b) Da schwere kutane Arzneimittelreaktionen immunologischer Ätiologie sind, sind sie meistens dosisunabhängig.
- c) Die Symptomatik mit Fieber, Exanthem und Leberversagen in Kombination mit der Reexposition gegenüber Allopurinol passt zu einer Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Allopurinol ist ein typischer Auslöser eines solchen. Typisch für ein DRESS-Syndrom ist eine ausgeprägte Eosinophilie $> 1.5 \text{ G/l}$.
- d) Obwohl eine Hautbiopsie im Verlauf sicher erwogen werden muss, ist die vorgeschlagene Untersuchung zweitrangig. Da das Nikolski-Zeichen negativ ist, ist eine bullöse Dermatose derzeit unwahrscheinlich.
- e) Allopurinol ist bei diesem Patienten kontraindiziert, da der Verdacht auf ein DRESS-Syndrom besteht und der Patient bereits früher mit einem Arzneimittellexanthem auf dieses Medikament reagiert hat. Es muss sofort abgesetzt werden.

Frage 2

Richtig ist Antwort B

- a) das Fehlen von Antikörper-Banden passt zur Diagnose SJS/TEN. Sie treten auf bei autoimmunen bullösen Dermatosen vom Pemphigus-Typ.
- b) Die betroffene Hautoberfläche ist definiert als blasig verändert, Nikolski-Positiv oder bereits im Narbenstadium. Bei $<10\%$ spricht man vom SJS, $10\text{-}30\%$ vom SJS-TEN-Overlap-Syndrom, $>30\%$ von der TEN.
- c) Hochdosierte Immunglobuline sind die Therapie der Wahl bei SJS/TEN. Die Gefahr des Auftretens einer Typ III Immunreaktion (Serumkrankheit) besteht nicht beim SJS/TEN nicht.
- d) Die typische Expositionszeit beim SJS/TEN ist 4-8 Wochen.
- e) In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie für Thalidomid bei SJS/TEN war die Mortalität in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe erhöht, daher sollte bei dieser Erkrankung kein Thalidomid eingesetzt werden.

Frage 3

Richtig ist Antwort E

- a) Siehe Tabelle 1
- b) Siehe Tabelle 1
- c) Siehe Tabelle 1
- d) Da schwere kutane Arzneimittelreaktionen eine immunologische Ätiologie haben sind sie meistens nicht dosisabhängig.
- e) Ein DRESS tritt in der Regel zwischen 2-6 Wochen nach der Erstexposition mit dem auslösenden Arzneimittel auf. Die Expositionszeit ist hierbei nicht von entscheidender Relevanz, ein DRESS kann auch noch 8 Wochen nach Ende der Exposition auftreten.

Frage 4

Richtig ist Antwort D

- a) Bei St. n. TEN sind Hauttestungen nur unter speziellen Voraussetzungen und nach standardisierten Protokollen indiziert, da bereits ein einfacher Hauttest ein erneutes TEN auslösen kann.
- b) Eine schwere kutane Arzneimittelreaktion kann in jedem Alter auftreten. Das klinische Bild einer TEN kann aber bei diversen paraneoplastischen Hauterkrankungen auftreten (Pemphigus-Gruppe).
- c) Für alle 5 potentiellen Auslöser existieren beschriebene Fälle. Obwohl Cotrimoxazol von den 5 das am Häufigsten beschriebene ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die anderen der Auslöser für das TEN sind.
- d) Nicht nur die potentiellen Substanzen sondern die jeweilige Substanzklasse ist bei Status nach einer schweren kutanen Arzneimittelreaktion lebenslang kontraindiziert. Da es keinen Test gibt, welche das auslösende Agens sicher identifizieren kann müssen alle potentiell in Frage kommenden Substanzen als Auslöser angenommen werden.
- e) Eine Reaktivierung des HHV6 ist typisch für ein DRESS, nicht für ein TEN.

Frage 5

Richtig ist Antwort A

- a) Da verbindliche Diagnosekriterien für das AGEP fehlen ist die Diagnostik der Wahl eine Hautbiopsie.
- b) Immunsuppression beeinflusst die Inzidenz von schweren kutanen Arzneimittelreaktionen nicht.
- c) Eine verlängerte Latenzzeit ist bei Einnahme von Kortikosteroiden typisch.
- d) Fieber ist ein typisches Symptom von AGEP. Eine pustulöse Psoriasis ist bei dieser Patientin zwar nicht ausgeschlossen, aufgrund der Anamnese aber unwahrscheinlich.
- e) Eine erneute Exposition der Patientin gegenüber der auslösenden Substanz könnte einen fulminanten Verlauf induzieren und ist daher kontraindiziert.